Додаток 29
до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	АФФИДА ФОРТЕ ДЛЯ ДІТЕЙ/ AFFIDA FORTE FOR CHILDREN
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
2) проведені дослідження	так **ні** якщо ні, обґрунтувати Згідно до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426, зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 19 вересня 2005 року за № 1069/11349 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 04 січня 2013 року № 3) для генериків надання результати власних токсикологічних та фармакологічних випробувань не є необхідними.
2. Фармакологія:	-
1) первинна фармакодинаміка	-
2) вторинна фармакодинаміка	-
3) фармакологія безпеки	-
4) фармакодинамічні взаємодії	-
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	-
2) всмоктування	-
3) розподіл	-
4) метаболізм	-
5) виведення	-
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	-

7) інші фармакокінетичні дослідження	-
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	-
2) токсичність у разі повторних введень	-
3) генотоксичність: in vitro	-
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	-
4) канцерогенність:	-
довгострокові дослідження	-
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-
додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	-
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	-
ембріотоксичність	-
пренатальна і постнатальна токсичність	-
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	-
6) місцева переносимість	-
7) додаткові дослідження токсичності:	-
антигенність (утворення антитіл)	-
імунотоксичність	-
дослідження механізмів дії	-
лікарська залежність	-
токсичність метаболітів	-
токсичність домішок	-
інше	-
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	-

Заявник (власник реєстраційного посвідчення) _____
(підпис)

Голова представництва Дельта Медікел Промоушнз АГ
Федотова Л.В.
(П. І. Б.)

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ
про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	АФФИДА ФОРТЕ ДЛЯ ДІТЕЙ/ AFFIDA FORTE FOR CHILDREN
2. Заявник	Дельта Медікел Промоушнз АГ, Отенбахгассе 26, Цюрих СН – 8001, Швейцарія
3. Виробник	АЛКАЛОЇД АД СКОП'Є бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Македонія
4. Проведені дослідження:	**так** ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Генеричний лікарський засіб
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Рандомізоване з однократним введення дози, двох-періодне перехресне дослідження біоеквівалентності ібупрофену 200 мг/5 мл, суспензія, яке проводилось на здорових добровольцях, в умовах натще UBI-218-18
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 02.10.2018 по 17.10.2018
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Македонія, Іспанія, Канада
9. Кількість досліджуваних	Запланована: 28 осіб Фактична: 28 осіб
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою цього дослідження було порівняти швидкість і ступінь всмоктування ібупрофену 200 мг/5 мл пероральної суспензії (випробовуваний) з Nurofen Junior and pain syrup, orange, суспензія пероральна, 40 мг/мл, (референтний), що вводиться у вигляді 1 х 5 мл (200 мг) пероральної суспензії в умовах натще.

11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, рандомізоване з однократним введення дози, двох-періодне перехресне дослідження біоеквівалентності для порівняння швидкості та ступеня всмоктування ібупрофену 200 мг/5 мл, пероральна суспензія, та Nurofen Junior and pain syrup, orange, суспензія пероральна, 40 мг/мл, яке проводилось на здорових добровольцях, в умовах натще
12. Основні критерії включення	Здорові чоловіки, які є некурящими і колишніми курцями у віці від 18 до 55 років; індекс маси тіла (ІМТ) в межах від 18,5 до 30,0 кг/м^2. Процедури скринінгу включали: усвідомлену згоду, критерії включення/невключення, історію хвороби і лікування, демографічні дані, вимірювання тіла, вимірювання життєво важливих показників, включаючи температуру тіла, електрокардіограму у 12 відведеннях (ЕКГ), фізикальне обстеження та клінічні лабораторні тести (біохімія, гематологія, серологія і аналіз сечі). Всі суб'єкти відповідали всім критеріям включення і виключення, описаним в протоколі, і були визнані придатними для включення до цього дослідження.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Ібупрофен 200 мг/5 мл, пероральна суспензія, виробництва Алкалоїд АД Скоп'є, Республіка Македонія; Дозування: одноразова доза 5 мл суспензії (200 мг); Серія: 02375 0218.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Nurofen Junior and pain syrup, orange, суспензія пероральна, 40 мг/мл, виробництва Реккітт Бенкізер Хелскер (UK) Лімітед, Велика Британія Дозування: одноразова доза 5 мл суспензії (200 мг); Серія: 630562.
15. Супутня терапія	н/з
16. Критерії оцінки ефективності	*Фармакокінетичні критерії:* AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}, залишкова площа, Tmax, $T_{½\ el}$, і K_{el}.
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища і стандартні лабораторні дослідження.
18. Статистичні методи	*Фармакокінетичні:* * параметри моделі аналізу ANOVA для AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}, $T_{½\ el}$ і K_{el}; геометричні довірчі інтервали (С.І.) для AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max}; аналіз T_{max} базувався на непараметричному підході; * фіксовані фактори ANOVA: Послідовність, Період, Лікування, Суб'єкт (в межах послідовності); * логарифмічно-перетворені дані AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}, C_{max} *Критерії біоеквівалентності для ібупрофену:* 90% довірчий інтервал для співвідношення середніх геометричних значень (випробовуваний/референтний) середніх найменших квадратів від моделі ANOVA від лог-перетворених параметрів AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ повинні бути в межах від 80,00 % до 125,00 5.

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Здорові чоловіки, які є некурящими і колишніми курцями у віці від 18 до 55 років; індекс маси тіла (ІМТ) в межах від 18,5 до 30,0 кг/м^2.
20. Результати ефективності	Результати аналізу статистичних даних фармакокінетичних параметрів Ібупрофену описано в таблиці нижче:

Параметри	**Випробовуваний препарат**			
	N	**Значення**	**SD**	**CV%**
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	28	54603.23	14260.42	26.12
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	28	55753.98	14785,26	26,52
Residual Area (%)	28	1.98	0,84	42,23
C_{max} (ng/mL)	28	15524.18	3524,26	22,70
$T_{1/2\ el}$ (h)	28	2.34	0,37	15,95
K_{el} (/h)	28	0.3032	0,0502	16,5449
Correlation	28	-0.9963	0,0029	-0,2874
$K_{el\ Lower}$ (h)	28	7.429	1,034	13,917
$K_{el\ Upper}$ (h)	28	13.357	1,224	9,161
Parameter (Unit)	28	Сер.знач.	Мін.	Макс.
T_{max} (h)	28	0.917	0,500	4,000

N: Кількість спостережень; SD: Стандартне відхилення; CV: Коефіцієнт варіації;
Мін:: Мінімум; Макс: Максимум.

Параметри	**Референтний препарат**			
	N	**Значення**	**SD**	**CV%**
AUC_{0-t} (h*ng/mL)	28	55718.15	11613.86	20.84
AUC_{0-inf} (h*ng/mL)	28	56814,47	12158,77	21,40
Residual Area (%)	28	1,84	0,78	42,34
C_{max} (ng/mL)	28	15873,24	3683,33	23,20
$T_{1/2\ el}$ (h)	28	2,35	0,32	13,73
K_{el} (/h)	28	0,3008	0,409	13,6077
Correlation	28	-0,9981	0,0018	-0,1834
$K_{el\ Lower}$ (h)	28	7,571	0,836	11,038
$K_{el\ Upper}$ (h)	28	13,871	0,836	6,158
Parameter (Unit)	28	Сер.знач.	Мін.	Макс.
T_{max} (h)	28	0,833	0,333	4,000

N: Кількість спостережень; SD: Стандартне відхилення; CV: Коефіцієнт варіації;
Мін:: Мінімум; Макс: Максимум.

Параметри (Одиниці)	Порівняння лікування	Геометричне співвідношення LSM		Співвідношення 1 (%)	90% довірчий інтервал		Внутрішньо-суб'єктний CV (%)	Зовнішньо-суб'єктний CV (%)	p-значення		
		Досліджуваний препарат А-	Досліджуваний препарат Б-		Нижня межа (%)	Верхня межа (%)			Послідовність	Період	Лікування
AUC0-t (h*ng/mL)	Досліджуваний препарат А- Досліджуваний препарат Б	52776,46	54568,38	96,72	92.47	101.16	9.88	22.64	0.8710	0.2298	0.2163
AUC0-inf (h*ng/mL)		53842,94	55591,40	96,85	92.58	101.33	9.94	23.01	0.8724	0.2182	0.2386
Cmax (ng/mL)		15084,86	15455,80	97,60	90.13	105.69	17.59	18.13	0.8251	0.5306	0.6070

[1] Обчислюється за допомогою найменших квадратів за формулою: $e^{\text{різниця}} \times 100$.

[2] 90% Геометричний довірчий інтервал з використанням лог-перетворених параметрів.

LSM = середнє значення найменших квадратів.

Досліджуваний препарат (А) = Алкалоїд АД Скоп'є, Республіка Македонія, Ібупрофен 200 мг/5 мл пероральна суспензія.

Досліджуваний препарат (Б) = Реккітт Бенкізер Хелскер (UK) Лімітед, Великобританія, Nurofen Junior and pain syrup, orange, суспензія пероральна, 40 мг/мл, для перорального застосування.

Значення імовірності (p) виводяться з сум квадратів типу III.

p-значення ефекту послідовності перевіряється за допомогою ефекту Subject (Sequence) як терміну помилки.

21. Результати безпеки	В ході цього дослідження не було зареєстровано жодного смертельного випадку, серйозних або значних побічних явищ. Обидва препарати добре переносилися, і побоювань з приводу безпеки не очікується з огляду на невелику кількість зареєстрованих побічних явищ, що виникла на фоні прийому препаратів. Всього одне побічне явище у одного суб'єкта було зареєстрований під час дослідження: тобто одне побічне явище зареєстровано у 3,6% суб'єктів після прийому досліджуваного препарату. Повідомлене побічне явище було оцінено як «помірне» за ступенем тяжкості і «не пов'язане» з досліджуваним препаратом. Після завершення клінічної частини дослідження результати суб'єктів, які завершили процедури виходу з дослідження, включаючи лабораторні тести, підтвердили відсутність значних змін в стані здоров'я суб'єктів.

22. Висновок (заключення)	Фармакокінетика На підставі наведених результатів можна зробити висновок, що Досліджуваний препарат А - Ібупрофен 200 мг/5 мл, пероральна суспензія, є біоеквівалентним до референтного Досліджуваного препарату В Nurofen Junior and pain syrup, orange, суспензія пероральна, 40 мг/мл, для перорального застосування, після введення 1 дози 5 мл [200 мг] в умовах натще.

Заявник (власник реєстраційного посвідчення) _____ (підпис)

Голова представництва Дельта Медікел Промоушнз АГ

Федотова Л.В.
(П. І. Б.)